

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НИТРОЗИЛИРУЮЩЕГО И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ШИГЕЛЛЕЗА

*Семенов В.М., Пискун Д.В., Солодов А.П., Деюн Г.В.
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Введение. Шигеллезы имеют повсеместное распространение и представляют серьезную проблему для многих стран мира. Необходимость всестороннего изучения вопросов патогенеза и терапии данной нозологической формы определяется многими факторами. Во-первых, с 90-х годов двадцатого века на территории стран СНГ и дальнего зарубежья отмечена смена возбудителя шигеллезов с *S. Sonnei* на *S. Flexneri*, которая вызывает более тяжелые формы заболевания. Во-вторых, отмечено утяжеление клинических проявлений шигеллеза, вызванного шигеллой Флекснера 2а с высокими вирулентными и патогенными свойствами, что привело к возрастанию количества случаев шигеллеза, протекающего с клиникой инфекционно-токсического шока. В-третьих, наблюдается рост резистентности к антибактериальным препаратам циркулирующих штаммов шигелл [1, 2, 3]. Все перечисленные факты указывают на необходимость более глубокого изучения патогенеза данного инфекционного заболевания и разработки новых подходов к терапии.

Целью работы явился изучение показателей нитрозилирующего и окислительного стресса у пациентов тяжелыми формами шигеллеза с последующей разработкой рекомендаций по оптимизации патогенетической терапии.

Материалы и методы исследования. О показателе нитрозилирующего стресса судили по уровню нитритов/нитратов в крови пациентов тяжелыми формами шигеллеза ($n=8$) на 1, 3 и 5 сутки от момента поступления в стационар.

Уровень нитритов/нитратов определялся по методике основанной на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди с последующей фотометрией.

При определении окислительного стресса оценивался уровень малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, в крови больных тяжелыми формами шигеллеза ($n=8$), взятой на 1-3-5 сутки от момента поступления в стационар.

Определение уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме пациентов с тяжелыми формами шигеллеза оценивали фотометрическим методом с использованием стандартного набора реагентов (1% ортофосфорной кислоты, 0,6% тиобарбитуровой кислоты, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, бутанола).

Измерение диеновых конъюгатов (ДК) в плазме пациентов тяжелыми формами шигеллеза оценивали по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов.

Дополнительно был оценен уровень нитритов/нитратов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида в сыворотке практически здоровых доноров - контрольная группа ($n=25$).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 7.0. В случае распределения вариант не

соответствующих нормальному распределению для проверки достоверности различий (p) был использован непараметрический анализ.

Результаты и обсуждение. При оценке уровня нитритов/нитратов у больных тяжелыми формами шигеллеза, оказалось, что в первые сутки поступления их концентрация в плазме составила $32,85 \pm 5,28$ мкмоль/л, что оказалось достоверно выше ($p=0,027040$), чем в контрольной группе доноров. На третьи сутки от момента возникновения шока, у больных шигеллезом, показатель нитрооксидемии в плазме несколько возрос и составил $33,56 \pm 5,45$ мкмоль/л, что оказалось достоверно выше ($p=0,030040$), чем в контрольной группе доноров. На 5 сутки у пациентов тяжелыми формами шигеллеза, оказалось, что уровень нитритов/нитратов оставался на высоком уровне и составил $34,42 \pm 4,66$ мкмоль/л, что оказалось по-прежнему достоверно выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,007262$).

При оценке уровня ДК в плазме, в первые сутки от момента возникновения шока, их концентрация у пациентов шигеллезом составила $173,95 \pm 81,34$ нМ/г липида, что оказалось выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,307195$). На третьи сутки уровень диеновых конъюгатов в плазме снизился до $111,65 \pm 38,64$ нМ/г ($p=0,990620$ в сравнении с донорами). На 5 сутки концентрация ДК в плазме пациентов тяжелыми формами шигеллеза значительно повысилась и составила $233,77 \pm 94,91$ нМ/г липида, что оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,014092$).

При оценке уровня малонового диальдегида в плазме крови, в первые сутки от момента возникновения шока, его концентрация у пациентов шигеллезом составила $92,27 \pm 10,92$ нМ/г белка, что оказалось несколько выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,398497$). На третьи сутки уровень МДА в плазме возрос и составил $106 \pm 17,36$ нМ/г белка, что оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,048359$). К 5-7 суткам от момента возникновения шока уровень накопления малонового диальдегида в плазме составил $101,73 \pm 12,98$ нМ/г белка, что по-прежнему оставалось выше, чем в контрольной группе доноров ($p=0,073548$).

Выводы.

1. У пациентов тяжелыми формами шигеллеза наблюдается развитие нитрозилирующего (повышение уровня нитритов/нитратов сыворотки крови) и окислительного (повышение уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида сыворотки крови, активация и повышение суммарной антиоксидантной активности плазмы) стресса, что свидетельствует о гиперпродукции молекул оксида азота при данном патологическом состоянии и требует медикаментозной коррекции.

2. Показатели нитрозилирующего и окислительного стресса у пациентов шигеллезом, осложненным развитием септического шока, имеют тенденцию к нарастанию вплоть до 5 суток от момента госпитализации.

3. Пациентам тяжелыми формами шигеллеза необходимо ежедневное назначение ингибиторов гиперпродукции молекул оксида азота (например, пентоксифиллина) вплоть до 5 суток от момента возникновения гиповолемического шока, которые будут снижать выраженность, как нитрозилирующего, так и окислительного стресса.

4. В связи с наличием выраженного окислительного стресса у пациентов тяжелыми формами шигеллеза в схемы их лечения оправдано включение антиоксидантных витаминных комплексов.

Литература:

1. Лобзин, Ю.В. Клиника, диагностика и лечение актуальных кишечных инфекций / Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, С.М. Захаренко – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 192 с
2. Дмитраченко, Т.И. Резистентность шигелл и сальмонелл к антибиотикам / Т.И.Дмитраченко, В.М. Семенов, Л.П. Титов // БелНИИЭМ – практическому здравоохранению. Информационно-аналитический бюллетень - Минск, 2000 – С.49-55
3. Kim, J. – Y Resistance to floroquinolones by the combination of target site mutations and enhanced expression of genes for efflux pumps in *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* strains isolated in Korea / J. – Y. Kim [et all.] – Clinical Microbiology and Infection. Volume 14, ISSUE 8, August 2008. – P.760-766.